ITEM 112 : DERMATOSE BULLEUSE AUTO-IMMUNE

Deux systèmes de jonction de la peau :
- **Desmosomes** : jonction interkératinocytaire, donnant à l'épiderme sa cohésion
- **Jonction dermo-épidermique (JDE) (ou jonction chorio-épithéliale pour les muqueuses),** constituée de la superficie (pôle basal des kératinocytes) vers la profondeur (derme superficiel) par : les hémidesmosomes, les filaments d'ancrage, la lame dense et les fibrilles d'ancrage. Assure l'adhérence entre l'épiderme et le derme sous-jacent

Dermatose bulleuse auto-immune = groupe hétérogène de maladies peu fréquentes, de pronostic variable souvent péjoratif
- **DBAI intra-épidermique** (groupe des pemphigus) : perte de cohésion des kératinocytes (acantholyse) due à l'altération des desmosomes par des **auto-Ac anti-substance intercellulaire (SIC)**
- **DBAI sous-épidermique** (groupe des pemphigoïdes et autres DBAI de la JDE) : perte d'adhérence dermo-épidermique par altération d'un composant de la JDE par un **auto-Ac anti-membrane basale**

Diagnostic

C

Bulle	= **Collection liquidienne superficielle > 5 mm** de contenu clair ou séro-hématique, sur la peau ou sur les muqueuses - **Bulle sous-épidermique** par clivage entre derme et épiderme : bulle tendue (le toit de la bulle est l'épiderme intact), à contenu clair ou hématique - **Bulle intra-épidermique** par détachement des kératinocytes : bulle flasque et fragile
Autres	- **Erosion cutanée post-bulleuse** : forme arrondie, parfois entourée d'une collerette épithéliale périphérique ou recouverte d'une croûte - **Erosion des muqueuses externes** (bulles particulièrement fugaces, rarement vues) - **Vaste décollement épidermique** avec aspect de « linge mouillé sur la peau » - **Signe de Nikolsky** : décollement cutané provoqué par un frottement appuyé **sur la peau saine** → décollement intra-épidermique (acantholyse)

PC

Biopsie cutanée	**Histologie** : bulle sous-épidermique ou bulle intra-épidermique **Immunopathologie** : examen en **IF directe**, sur biopsie en peau ou muqueuse **péri-lésionnelle** → dépôts d'immunoglobulines IgG et/ou IgA et/ou C3*, in vivo* - DBAI sous-épidermique : le long de la JDE = aspect linéaire - DBAI intra-épidermique : au pourtour des kératinocytes = aspect en mailles de filet ou en résille - Dermatite herpétiforme : au sommet des papilles dermiques = aspect granuleux
Bio	- En **IF indirecte standard** : recherche d'**auto-Ac sérique circulant anti-MB** ou **anti-SIC,** peu sensible - En **immunotransfert** ou **ELISA** : **caractérisation des Ag** reconnus par les Ac

Diagnostic différentiel

Dermatose initialement non bulleuse	= Autre lésion collectée : **vésicule** (1 à 2 mm de diamètre) ou **pustule** (contenu purulent) - Dermatite herpétiforme et pemphigoïde bulleuse : s'accompagnent volontiers de **vésicules** - Formes bulleuses de dermatoses vésiculeuses : - **Herpès, zona, eczéma** (coalescence de vésicules) - **Vasculite nécrotico-bulleuse** (nécrose d'épiderme) - Erosion post-bulleuse à différencier d'autres érosions ou ulcérations primitives : **chancre, aphte**

Dermatose bulleuse non auto-immune

→ Aspect clinique, évolution, et surtout négativité des examens immuno-pathologiques (++ IFD)

Toxidermie bulleuse	Nécrolyse épidermolyse toxique : **syndrome de Stevens-Johnson** et **syndrome de Lyell** - Début brutal, évolution rapide - Atteinte muqueuse fréquente, souvent inaugurale - Signes généraux associés imposant l'hospitalisation en urgence - Prise de médicament inducteur dans le délai d'imputabilité
Par agents externes	- **Physique** : érythème actinique (« coup de soleil »), photophytodermatose (« dermite des prés »), brûlures thermiques - **Chimique** : dermatite caustique, piqûre d'insecte… diagnostic par l'anamnèse
Erythème polymorphe bulleux	- **Lésions cutanées éruptives** en « **cocardes** » ou « **cibles** » (≥ 3 cercles concentriques), à disposition acrale (coudes, genoux, mains, visage) - **Lésions muqueuses bulleuses** ou **érosives** fréquentes (buccales, génitales, conjonctivales) - Evolution spontanée vers la guérison en 2 à 3 semaines - Survenue le plus souvent 10 à 15 jours après une infection (+++ **récurrence d'herpès)**

Spécifique de l'adulte	**Porphyrie cutanée tardive**	- Vésicules ou bulles : régions découvertes (dos des mains, visage), évolution cicatricielle - **Fragilité cutanée, hyperpigmentation** et **hyperpilosité temporo-malaire** - Taux élevé d'**uroporphyrine** dans les urines

<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">Spécifique de l'enfant</td><td>Epidermolyse bulleuse héréditaire</td><td>= Génétique, liée à des mutations de gènes codant les protéines de la JDE
- Début habituelle en période néonatale
- Fragilité cutanée anormale, avec bulles siégeant aux zones de friction ou de traumatisme (extrémités, faces d'extension des membres)
- Diagnostic : clinique, ATCD familiaux, immunohistochimie, microscopie électronique, mutations en biologie moléculaire…</td></tr>
<tr><td>Epidermolyse staphylo-coccique</td><td>= Dermatose bulleuse aiguë due à une toxine secrétée par S. aureus :
- Contexte infectieux : début brutal, fièvre, foyer infectieux (impétigo, omphalite, otite externe…)
- AEG, enfant grognon, impression de brûlure cutanée, décollement cutané très superficiel (sous-corné) avec signe de Nikolsky</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Diagnostic étiologique</td><td>SF</td><td colspan="3">- Prise de médicament inducteur connu : - Pemphigus : D-pénicillamine, IEC
- Pemphigoïde bulleuse : diurétique épargneur de potassium, gliptines
- Dermatose à IgA linéaire : vancomycine, AINS, IEC
- Antécédents personnels ou familiaux de maladies auto-immunes
- Contexte : - Pemphigoïde bulleuse : sujet très âgé, terrain débilité (maladies neurologiques grabatisantes…)
- Pemphigoïde gravidique : grossesse
- Diabète, insuffisance cardiaque : source de complications évolutives sous corticothérapie
- Prurit : fréquent dans la pemphigoïde bulleuse</td></tr>
<tr><td>SC</td><td colspan="3">- Taille et aspect des bulles : tendue (DBAI de la JDE) ou flasque (pemphigus)
- Etat de la peau péri-bulleuse : saine (pemphigus), urticarienne ou érythémateuse (pemphigoïde bulleuse)
- Existence d'un signe de Nikolsky (pemphigus)
- Topographie : - Tronc, racine et face de flexion des membres : pemphigoïde bulleuse
- Face d'extension des membres : dermatite herpétiforme, épidermolyse bulleuse acquise
- Plis de flexion, cuir chevelu : pemphigus, pemphigoïde cicatricielle
- Lésions muqueuses (buccale, conjonctivale, génitale) : pemphigus, pemphigoïde cicatricielle
- Signes de gravité : étendue (bulles, érosions, nombre moyen de nouvelles bulles quotidiennes), surinfection locale, retentissement sur l'état général (déshydratation, sepsis)
➞ Toute forme étendue ou rapidement évolutive impose une hospitalisation en service spécialisé</td></tr>
<tr><td rowspan="2">PC</td><td colspan="2">- Biopsie sous anesthésie locale d'une bulle cutanée intacte ou récente (ou du bord d'une érosion muqueuse) à conserver dans le formol : pour étude histologique standard (clivage sous ou intra-épidermique)
- Biopsie de peau ou muqueuse en zone saine péri-lésionnelle, à congeler immédiatement en azote liquide ou mettre en milieu de transport spécial (liquide de Michel) : pour IFD (Ac fixés in vivo, anti-MB ou SIC)
- Bio : - IFI : Ac sérique anti-membrane basale ou anti-substance intercellulaire (en précisant la classe et le titre)
- NFS : recherche d'hyperéosinophilie (pemphigoïde bulleuse)</td></tr>
<tr><td>En 2nd intention</td><td>- IFI sur peau normale clivée (humaine ou de singe) : mise en présence de peau avec le sérum du malade pour localiser les dépôts immuns ➞ au toit ou au plancher de la bulle
- Immunotransfert (Western-blot) : étude de la réactivité du sérum du patient sur les protéines extraites de peau normale ou de membrane amniotique
- ELISA : - Ag de la pemphigoïde bulleuse : BPAG1, BPAG2
- Ag de l'épidermolyse bulleuse acquise : collagène VII
- Immuno-microscopie électronique directe sur biopsie de peau ou de muqueuse : localisation précise des dépôts immuns (pemphigoïde cicatricielle ou épidermolyse bulleuse acquise surtout)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">DBAI sous-épidermique</td><td colspan="2" rowspan="2">Pemphigoïde bulleuse</td><td colspan="2">= Plus fréquente des DBAI : touche surtout les sujets âgés > 70 ans, en moyenne à 80 ans
- Maladie grave : 30 à 40% de mortalité à 1 an, principalement par complications infectieuses (septicémie, pneumopathie) ou cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, AVC) favorisées par la corticothérapie et/ou les immunosuppresseurs et le terrain (sujet âgé)</td></tr>
<tr><td>C</td><td>- Début : prurit généralisé, placards eczématiformes ou urticariens
- Eruption caractéristique : bulles tendues, à contenu clair, souvent de grande taille, siégeant sur base érythémateuse, eczématiforme ou urticarienne
- Prurit intense
- Lésions symétriques, avec prédilection pour les faces de flexion et la racine des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen
- Possible atteinte des extrémités (forme dyshidrosique)
- Signes négatifs : signe de Nikolsky négatif, atteinte muqueuse rare</td></tr>
</table>

DBAI sous-épidermique		PC		- **NFS** : **hyperéosinophilie** fréquente - **Histologie** : bulle sous-épidermique contenant des éosinophiles, sans acantholyse ni nécrose des kératinocytes, avec infiltrat inflammatoire dermique souvent riche en éosinophiles - **IFD** : dépôts linéaires d'**IgG** et/ou de **C3** à la jonction dermo-épidermique - **IFI standard** : **Ac anti-membrane basale de classe IgG** détectables dans 80% des cas (titre non lié à la sévérité ou étendue), ELISA : anti-BPAG1 et BPAG2 - **IFI sur peau clivée** : fixation des Ac au toit du clivage (versant épidermique) - Western Blot : 230-180kD
		TTT		- **Corticothérapie locale forte** (classe 4) = de même efficacité : **propionate de clobétasol** (crème Dermoval® 20 à 40 g/jour), sur tout le corps sauf le visage, poursuivi jusqu'à 15 jours après guérison clinique, avec dégression progressive sur 6-12 mois. **Aussi efficace que la corticothérapie générale**, meilleure tolérance et baisse de la mortalité. - **Corticothérapie générale** : 0,5-0,75 mg/kg/j, dégression progressive sur plusieurs mois - **Immunosuppresseur** = **méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil** : en cas de résistance à la corticothérapie (< 5% des cas) ou de rechutes multiples lors de la décroissance
			Mesures propres à toute maladie bulleuse	- **Bains antiseptiques** - **Hydratation** compensant les pertes hydro-électrolytiques, en évitant la voie veineuse (risque infectieux élevé) - **Nutrition hypercalorique** compensant les pertes protéiques
			Surveillance	- **Décompte** et **perçage** quotidien des bulles - **Cicatrisation** des lésions érosives - Disparition des lésions eczématiformes ou urticariennes et du prurit - **Surveillance de la tolérance du traitement corticoïde +++**
	Pemphigoïde gravidique = *pemphigoïde gestationis*			= Forme rare de pemphigoïde, survenant électivement lors de la grossesse ou du post-partum - Débute pendant le 2e ou 3e trimestre, souvent en région péri-ombilicale, régresse en quelques semaines après accouchement - **Risque de récidive** aux grossesses ultérieures (surtout de père identique), de manière plus précoce - Histologie et IFD analogues à la pemphigoïde bulleuse, **Ac anti-BPAG2** - Risque : **prématurité, hypotrophie fœtale** - TTT : **corticothérapie locale** ou **générale** selon la sévérité
	Pemphigoïde cicatricielle			= Rare, touche des sujets plus jeunes que la pemphigoïde bulleuse, en moyenne à **65 ans**
		C	Atteinte muqueuse	= **Prédominante** : caractéristique - **Buccale** : lésions bulleuses et/ou érosives des gencives, du palais dur et mou et de la face interne des joues - **Oculaire** : **conjonctivite synéchiante** → risque de **cécité** par **opacification cornéenne** - **Génitale** : **vulvite/balanite** bulleuse ou érosive - Possibilité d'atteintes **ORL**, **anale** ou **œsophagienne**
			Atteinte cutanée	= **Inconstante** (25% des cas) : - Erosions chroniques prédominant à la tête et au cou - Guérissant en laissant des **cicatrices atrophiques**
		PC		- IFD analogue à la pemphigoïde bulleuse - IFI standard : Ac anti-membrane basale inconstamment détectés - IFI sur peau clivée : fixation au toit ou au plancher de la bulle
			Si difficultés diagnostiques	- Immunotransfert : **Ac anti-BPAG2** - **Immuno-microscopie électronique directe** : dépôts immuns sur la lamina densa, débordant dans la lamina lucida
		TTT		- **Dapsone** (Disulone®) en 1ère intention = antibiotique immunomodulateur : 50-100 mg/j - En cas d'atteinte oculaire évolutive : **cyclophosphamide** ± **corticothérapie générale**
	Epidermolyse bulleuse acquise			= Maladie exceptionnelle de l'adulte jeune, associée à une **maladie de Crohn** dans 25% des cas - **Bulles** en **peau saine** sur les zones de frottement et les extrémités, laissant des **cicatrices atrophiques**, des **kystes de milium (= microkystes), et une atteinte muqueuse** possible (≈ pemphigoïde cicatricielle) - **Clivage sous-épidermique**, **dépôt linéaire d'IgG et de C3** en IFD, **Ac anti-collagène VII** - Diagnostic de certitude par **examens spécialisés** (non réalisable en routine)

DBAI sous-épidermique	**Dermatose à IgA linéaire**	= Groupe hétérogène de DBAI ayant en commun des **dépôts linéaires d'IgA** isolés ou prédominant sur la jonction dermo-épidermique (ou chorio-épithéliale si atteinte muqueuse)			
		Chez l'enfant	= Aspect clinique particulier : **bulles** de grandes taille, associée à des **vésicules** à groupement arrondi (herpétiforme), prédominant sur la moitié inférieure du tronc, les fesses, le périnée et les cuisses		
		Chez l'adulte	- Forme d'évolution aiguë induite par des médicaments : **vancomycine ++**, **AINS**, IEC...		
		TTT	- **Arrêt du médicament inducteur** si pharmaco-induite - **Dapsone** (Disulone®) si idiopathique → Evolution favorable en quelques semaines/mois ou chronique subintrante ou par poussées		
	Dermatite herpétiforme	= Non liée à des Ac anti-JDE mais à une hypersensibilité à la gliadine contenue dans le gluten : très rare en France, débute habituellement dans l'adolescence ou chez l'adulte jeune			
		C	- **Prurit diffus**, longtemps isolé - **Bulles** et/ou **vésicules** à disposition symétrique aux épaules, fesses, faces d'extension des coudes et derrière les genoux, regroupées en bouquet ou en anneau - Evolution par poussées, parfois provoquées par une prise excessive de gluten - **Maladie cœliaque** associée, le plus souvent asymptomatique - Risque évolutif majeur mais rare : **lymphome du grêle**		
		PC	- Histologie : clivage sous-épidermique avec **micro-abcès du derme papillaire** à PNN - IFD : **dépôts granuleux d'IgA**, en mottes, au sommet des papilles dermiques, sous la JDE - Recherche d'**IgA anti-endomysium** et **anti-transglutaminase** sériques - **Fibroscopie digestive haute** avec biopsies multiples du 2nd duodénum systématique (évaluer l'entéropathie associé, infiltrat lymphocytaire et atrophie villositaire)		
		TTT	- **Dapsone** (Disulone®) : effet +++ sur le prurit et lésions cutanées, **aucune action sur l'entéropathie** - **Régime sans gluten** à vie en cas d'atrophie villositaire : rarement suffisant pour le contrôle de l'atteinte cutanée mais permet de diminuer les doses de Dapsone		
DBAI intra-épidermique	**Pemphigus**	= Maladie auto-immune rare, touchant la peau et les muqueuses, vers 40-50 ans, sans prodromes - **Pemphigus vulgaire** : clivage profond, supra-basal - **Pemphigus superficiel :** clivage superficiel, sous-corné - **Pemphigus paranéoplasique ou médicamenteux**			
		Cause 2nde	Médicamenteuse	→ L'arrêt ne suffit pas toujours à enrayer le pemphigus (≠ dermatose a IgA) - Thiolés : **D-pénicillamine, captopril, thiopronine, pyrithioxine** - Autres : **piroxicam, β-bloquant, phénylbutazone, rifampicine**	
			Maladie auto-immune	= Association possible à d'autres maladies auto-immunes : **myasthénie, lupus érythémateux, maladie de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Basedow, glomérulonéphrite**	
		C	**Pemphigus vulgaire**	Atteinte muqueuse	= Inaugurale, début souvent insidieux : - **Buccale** : érosions douloureuses, traînantes, pouvant gêner l'alimentation (dysphagie) et entraîner un amaigrissement - **Génitale** (vulve, pénis) : moins fréquente - Rare : **œsophagienne, intravaginale, anale, oculaire**
				Atteinte cutanée	= Généralement secondaire, après plusieurs semaines/mois : - **Bulles** flasques, à contenu clair, siégeant sur peau saine - Fragile, laissant rapidement place à des **érosions post-bulleuses** cernées par une collerette épidermique - Siégeant volontiers dans les plis de flexion et le cuir chevelu - **Signe de Nikolsky** en peau péri-lésionnelle ± en peau saine
			Pemphigus superficiel		- **Pemphigus séborrhéique** : bulles très fugaces, inconstantes, localisées, remplacées par des **lésions squamo-croûteuses**, parfois prurigineuses, distribuées aux **zones séborrhéiques** (face antérieure du thorax, visage, cuir chevelu, région inter-scapulaire), habituellement sans atteinte muqueuse - **Pemphigus foliacé** : forme disséminée - Forme sévère : **érythrodermie squameuse**
			Pemphigus paranéoplasique		= Forme exceptionnelle, associée à une prolifération maligne, notamment une **hémopathie lymphoïde**

<table>
<tr><td rowspan="4">DBAI intra-épidermique</td><td rowspan="4">Pemphigus</td><td>PC</td><td colspan="3">- Histologie : bulle intra-épidermique, supra-basale (pemphigus vulgaire) ou sous-cornée dans la couche granuleuse (pemphigus superficiel), avec acantholyse
- IFD : dépôts d'IgG et de C3 au pourtour des kératinocytes, aspect en résille/maille de filet
- IFI standard : Ac circulant anti-SIC de classe IgG, de titre corrélé à l'activité de la maladie
- Immunotransfert/ELISA :
. Pemphigus vulgaire : desmogléine 3 de 130 kDa, ± desmogléine 1
. Pemphigus superficiel : desmogléine 1</td></tr>
<tr><td rowspan="3">TTT</td><td colspan="3">→ 10% de mortalité, principalement par complication iatrogène</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Pemphigus vulgaire superficiel étendu</td><td>Traitement d'attaque</td><td>- Corticothérapie systémique forte dose (1 à 1,5 mg/kg/j)
- Immunosuppresseurs parfois associé si résistance : azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine
- Récemment : le Rituximab (Ac monoclonal anti-CD20) : permet de réduire la dose et la durée de la corticothérapie et meilleur contrôle de la maladie</td></tr>
<tr><td>Traitement d'entretien</td><td>- Diminution progressive des doses de corticoïdes, souvent sur plusieurs années.</td></tr>
<tr><td>Pemphigus superficiel peu étendu</td><td colspan="2">Alternative à la corticothérapie générale :
- Dapsone (Disulone®)
- Dermocorticoïdes</td></tr>
</table>

DBAI	DBAI SOUS-EPIDERMIQUE						DBAI INTRA-EPIDERMIQUE	
	Pemphigoïde bulleuse	**Pemphigoïde gravidique**	**Pemphigoïde cicatricielle**	**Epidermolyse bulleuse acquise**	**Dermatose à IgA linéaire**	**Dermatite herpétiforme**	**Pemphigus vulgaire**	**Pemphigus superficiel**
Lésion histologique	Perte d'adhérence dermo-épidermique par altération d'un composant de la jonction dermo-épidermique (hémidesmosome, filaments d'ancrage, lames denses, fibrilles d'ancrage)						Perte de cohésion des kératinocytes (acantholyse) par altération des desmosomes	
Ac	Ac anti-membrane basale (MB)					Aucun, HS à la gliadine	Ac anti-substance intercellulaire (SIC)	
Lésion élémentaire	Bulle tendue, à contenu clair ± hématique, érosion cutanée post-bulleuse NIKOLSY -						Bulle flasque, fragile, érosion cutanée post-bulleuse, NILOSKY+	
Peau	Erythémateuse/ eczématiforme/ urticarienne	Plaques urticariennes	Saine ou érythémateuse	Saine			Saine	
Contexte	Sujet âgé (> 70 ans) Terrain débilité	Grossesse (2e ou 3e trimestre) Post-partum	Sujet plus jeune (65 ans)	Adulte jeune	Enfants ou adulte jeune (++ induite)	Adolescent Adulte jeune		
Maladie/ médicament associé	Diurétique épargneur de K+			Maladie de Crohn (25%)	Vancomycine ++, AINS, IEC…	Maladie cœliaque	D-pénicillamine, IEC, β-bloquant, rifampicine… Maladie auto-immune Paranéoplasique (hémopathie ++)	
Localisation cutanée	Tronc, racine, face de flexion des membres, symétrique	Péri-ombilicale	Inconstante (25%) Tête et cou	Face d'extension des membres, zones de frottement	Tronc, fesse, périnée, cuisse	Face d'extension des coudes, derrière les genoux, fesses, épaules En bouquet	Secondaire à l'atteinte muqueuse Plis de flexion Cuir chevelu	Zones séborrhéiques Disséminé = foliacé
Lésion muqueuse	Rare	Rare	+++ (buccale, oculaire, génitale)	Possible	Possible	Possible	+++ (buccales ++, génitales, œsophagiennes, intravaginales, anales, oculaires)	Non
Signes associés	Prurit ++ Placard eczéma-tiforme/urticarien Hyperéosinophilie	Prurit	Cicatrices atrophiques	Cicatrices atrophiques Kyste de milium Chute des ongles	Vésicules associées	Prurit IgA anti-transglutaminase et endomyosium	Signe de Nikolsky en peau péri-lésionnelle	Prurit Lésion squamocroûteuse
Histologie	Eosinophiles					Micro-abcès du derme papillaire	Clivage profond, supra-basal, acantholyse	Clivage superficiel, sous-corné, acantholyse
IFD	Aspect linéaire					Aspect granuleux	Aspect en filet de maille/résille	
Dépôts	IgG, C3 Au toit du clivage	IgG, C3	IgG, C3 Toit ou plancher	IgG, C3 Au plancher	IgA	IgA	IgG, C3 au pourtour des kératinocytes	
Ag	BPAG1, BPAG2	BPAG2	BPAG2	Collagène VII			Desmogléine 3 ± 1	Desmogléine 1
TTT	Corticothérapie locale classe 1 ou générale		Dapsone Atteinte oculaire sévère : cyclophosphamide/ rituximab		Arrêt médicament Dapsone	Dapsone Régime sans gluten (Que si entéropathie)	Corticothérapie forte dose +/- Rituximab ou IS Pemphigus superficiel peu étendu : dapsone, dermocorticoïdes	

CODEX S-ECN.COM

Révision 21/7/2022